

duction by COX 2 therapy // J. Rheumatol. — 2002. — Vol. 29. — P. 467-473.

В.І.Корнієнко, Б.А.Самура, І.В.Кирєєв. Вивчення анальгетичної та протизапальної активності у ряду 7,8-ди- та 1,7,8-тризаміщених 3-метилксантину. Харків, Україна.

Ключові слова: 7,8-ди- і 1,7,8-тризаміщені 3-метилксантину, анальгетична і протизапальна активність.

Метою дослідження було вивчення протизапальної та анальгетичної активності вперше синтезованих 7,8-ди- та 1,7,8-тризаміщених 3-метилксантину. Дослідження анальгетичної активності проведено на щурах на моделі оцтових «корчів», а протизапальної — на моделі гострого запального набряку, викликаного флогогенним агентом. Виявлена сполука 2-7-п-хлоробензил-8-N,N'-метилпіперазино-3-метилксантин, який зменшує кількість оцтових корчів на 46%, а також пригнічує розвиток флогогенного набряку лапки щурів на 44,2% і за активністю зрівнюється з диклофенаком.

Встановлено, що 7,8-ди- і 1,7,8-тризаміщені 3-метилксантини є перспективною групою органічних речовин для подальшого синтезу і про-

ведення фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі речовин з анальгетичними і протизапальними властивостями.

V.I.Kornienko, B.A.Samura, I.V.Kireev. Investigation of analgesic and anti-inflammatory activity of ammonia salts of 1,7- disubstituted of xanthinyl-8-thioacetic acid. Kharkiv, Ukraine.

Key words: ammonia salts of 1,7-disubstituted of xanthinyl-8-thioacetic acid, analgesic, anti-inflammatory activity.

Screening of ammonia salts of 1,7-disubstituted of xanthinyl-8-thioacetic acid has been conducted and their influence on inflammatory process and sensitivity of visceral nociceptors have been studied. As a result of research of analgesic activity the compound 6 has been exposed, possessing analgesic action comparatively with activity of diclofenak. At research of anti-inflammatory activity the expressed anti-exsudative action was shown by the same compound which is not less then action of diclofenak. Ammonia salts of 1,7-disubstituted of xanthinyl-8-thioacetic acid are perspective for conducting of further synthesis and pharmacological screening with the purpose of creation on their basis of pharmacological substances with analgesic and anti-inflammatory action.

Надійшла до редакції 19.12.2008 р.

© Український журнал клінічної та лабораторної медицини, 2009
УДК 616 — 083.98: 616.15 — 076

Особенности изменения концентраций некоторых про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов при критических состояниях инфекционного и неинфекционного генеза

И.В.Кузнецова

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, кафедра анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний, лабораторной диагностики и клинической физиологии ФИПО
Донецк, Украина

Проведен сравнительный анализ изменений плазменных концентраций цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6 у 68 пациентов в критических состояниях инфекционного и неинфекционного генеза. Установлено статистически значимое ($p < 0,05$) более высокое содержание ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 у пациентов со

стабильной гемодинамикой, чем у пациентов с токсико-инфекционным или геморрагическим шоком. У больных с острой почечной недостаточностью обнаружено отсутствие закономерности в продукции изучаемых цитокинов в ответ на проведение гемодиализа. Таким образом, идентифицировать характер этиологического

фактора по спектру и степени интенсивности продукции цитокинов не представляется возможным. Плазменные концентрации цитокинов зависят от состояния тканевой перфузии.

Ключевые слова: критические состояния, цитокины, системный воспалительный ответ.

ВВЕДЕНИЕ

Современные исследования синдрома полиорганной недостаточности (ПОН), составляющего сущность критических состояний (КС) различного генеза, определили главенствующую роль воспаления, которое из-за несостоятельности локального воспалительного ответа трансформируется в системное [2]. Все причины, приводящие к возникновению КС, можно разделить на две большие группы: инфекционные и неинфекционные. Роль эффекторов в реализации системного воспалительного ответа (СВО) организма на воздействие любого этиологического фактора принадлежит медиаторам межклеточного общения — цитокинам. К наиболее хорошо изученным при КС провоспалительным цитокинам относятся фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкины (ИЛ) 1 β , ИЛ-2, ИЛ-8, к противовоспалительным — ИЛ-4, ИЛ-10. У ИЛ-6 обнаружены как про-, так и противовоспалительные свойства. Ключевым, инициирующим запуск всего цитокинового каскада является ФНО- α [3].

В клинической практике определению концентраций цитокинов в крови пытаются обеспечить прикладной характер. Так, некоторые авторы предлагают использовать цитокины, в частности повышение содержания ФНО- α , в качестве индикатора инфекционного характера СВО [1]. Предпринимаются также попытки поиска взаимосвязи между уровнями отдельных цитокинов, тяжестью состояния пациента и исходом болезни. Однозначного мнения по поводу прогностической информативности концентрации в плазме какого-то конкретного цитокина нет. Одни авторы отмечают более высокую вероятность летального исхода при септическом шоке в зависимости от концентраций в плазме ФНО- α и ИЛ-6, другие — при прогнозировании предпочитают ориентироваться на содержание ИЛ-8 [5, 6].

Вопросы диагностической значимости содержания цитокинов в крови для уточнения природы КС, индивидуальной вариабельности цитокиновой продукции в ответ на воздействие идентичных факторов агрессии или лечебные мероприятия на сегодняшний день остаются недостаточно изученными и дискуссионными.

Целью работы явилось изучение особенностей изменения продукции некоторых про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов в критических состояниях в зависимости от природы этиологического фактора (инфекционного или неинфекционного), состоятельности системной гемодинамики и реакции на проведение методов эфферентной терапии (гемодиализа).

ТАБЛИЦА 1

Уровень некоторых про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов в критических состояниях при поступлении в ОИТ

Показатели	группа	Me	Q ₁	Q ₃	min	max	p
ФНО- α , пкг/мл	1 группа (n=33)	113,8 [^]	88,07	166,04	5,62	1213,66	0,27
	2 группа (n=35)	138,42 [^]	98,11	216,01	5,93	2376,66	
	контрольная (n=9)	12,28	11,64	15,03	11,33	17,45	
ИЛ-1 β , пкг/мл	1 группа (n=33)	124,78 [^]	44,19	434,14	13,65	1905,99	0,11
	2 группа (n=35)	254,2 [^]	70,71	1291,46	20,73	1824,95	
	контрольная (n=9)	40,54	34,75	44,81	31,47	45,56	
ИЛ-4, пкг/мл	1 группа (n=33)	5,76	4,53	49,89	3,26	210,78	0,13
	2 группа (n=35)	18,01	4,58	169,48	3,26	615,94	
	контрольная (n=9)	6,88	5,39	8,16	4,95	8,38	
ИЛ-6, пкг/мл	1 группа (n=33)	18,61 [^]	17,12	39,73	0,36	149,18	0,91
	2 группа (n=35)	18,33 [^]	10,03	65,44	0,35	407,58	
	контрольная (n=9)	6,61	5,93	7,09	5,48	7,33	

Примечания: p — значимость отличий между группами больных; [^] — значимость отличий по сравнению с контрольной группой p<0,05.

ТАБЛИЦА 2

Содержание некоторых цитокинов в крови у пациентов со стабильной гемодинамикой и на фоне шока

Показатели	Группа	Me	Q _I	Q _{III}	min	max	p
ФНО-α, пкг/мл	пациенты с нестабильной гемодинамикой (n=12)	17,45	7,58	88,07	31,47	46,56	0,002
	пациенты со стабильной гемодинамикой (n=56)	164,9	124,71	422,49	106,38	2376,6	
	контрольная (n=9)	12,2	11,64	15,03	11,33	17,45	
ИЛ-1β, пкг/мл	пациенты с нестабильной гемодинамикой (n=12)	124,7	25,54	370,58	24,24	422,95	0,19
	пациенты со стабильной гемодинамикой (n=56)	331,11	45,66	1680,2	24,88	1968,7	
	контрольная (n=9)	40,54	34,75	44,81	31,47	45,56	
ИЛ-4, пкг/мл	пациенты с нестабильной гемодинамикой (n=12)	3,91	3,78	4,36	3,46	4,87	0,001
	пациенты со стабильной гемодинамикой (n=56)	91,89	8,48	143,1	5,4	345,63	
	контрольная (n=9)	6,88	5,39	8,16	4,95	8,38	
ИЛ-6, пкг/мл	пациенты с нестабильной гемодинамикой (n=12)	17,05	14,98	18,19	7,39	18,91	0,004
	пациенты со стабильной гемодинамикой (n=56)	41,08	20,07	74,26	4,11	377,14	
	контрольная (n=9)	6,61	5,93	7,09	5,48	7,33	

Примечание: p – достоверность отличий между группами больных со стабильной и нестабильной гемодинамикой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования плазменных концентраций ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6 были выполнены при поступлении в отделение интенсивной терапии (ОИТ) Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения (ДОКТМО) и на 5-7 сут. у 68 пациентов, из них у 33 человек (1 группа) причиной разви-

тия критического состояния явились инфекционные факторы, а у 35 (2 группа) – неинфекционные. Колебания оценки степени тяжести по шкале SOFA – от 8 до 14 баллов, количество стандартно определяемых клинико-лабораторных признаков СВО варьировало от 3 до 4. Из 68 пациентов умерли 10: по причине инфекционных осложнений (токсико-инфекционный шок, двухсторонняя внегоспитальная пневмония) – 7 человек, неинфекционных (травма-

ТАБЛИЦА 3

Уровень некоторых про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов в критических состояниях на 5-7 сут. лечения

Показатели	Группа	Me	Q _I	Q _{III}	min	max	p
ФНО-α, пкг/мл	инфекционный (n=33)	132,9^	15,63	182,48	4,29	646,4	0,71
	неинфекционный (n=35)	133,4^	106,34	156,26	10,17	373,68	
	контрольная (n=9)	12,28	11,64	15,03	11,33	17,45	
ИЛ-1β, пкг/мл	инфекционный (n=33)	120,77^	18,43	399,47	11,67	1968,03	0,12
	неинфекционный (n=35)	278,72^	72,58	1332,1	22,41	1332,68	
	контрольная (n=9)	40,54	34,75	44,81	31,47	45,56	
ИЛ-4, пкг/мл	инфекционный (n=33)	4,94	4,24	91,89	3,08	170,18	<0,01
	неинфекционный (n=35)	92,91^*	8,01	188,24	3,72	346,34	
	контрольная (n=9)	6,88	5,39	8,16	4,95	8,38	
ИЛ-6, пкг/мл	инфекционный (n=33)	27,32^	8,68	69,98	0,82	327,21	0,25
	неинфекционный (n=35)	48,08^	17,21	204,54	0,24	378,61	
	контрольная (n=9)	6,61	5,93	7,09	5,48	7,33	

Примечания: p – значимость отличий между группами больных в КС инфекционного и неинфекционного генеза; * – значимость отличий (p<0,01) по сравнению с предыдущим этапом исследования; ^ – значимость отличий (p<0,05) по сравнению с контрольной группой.

тический шок, отравление рудничным газом, антифосфолипидный синдром на фоне системной красной волчанки) — 3.

У 14 пациентов (6 в КС инфекционного генеза, 8 — неинфекционного) была тяжелая острая почечная недостаточность (ОПН), потребовавшая проведения диализного лечения. Диализы проводили на аппаратах искусственной почки Gambro AK 90, AK 200 с использованием диализаторов фирмы Gambro Alwall GFS Plus 12 с мембраной из гемофана с ацетатным буфером диализирующего раствора. Скорость кровотока — 180-220 мл/мин., скорость подачи диализата — 500 мл/мин. Продолжительность одного сеанса — 2,5 ч, объем ультрафильтра — 1,2-1,5 л. Концентрации изучаемых в плазме цитокинов контролировали до и после проведения гемодиализа.

У 12 больных исследования были выполнены на фоне шока (у 8 — токсико-инфекционного, у 4 — травматического и геморрагического). В этот период пациенты, помимо инфузионно-трансфузионной терапии, получали инотропную и/или вазопрессорную поддержку.

Концентрацию цитокинов в плазме определяли иммуноферментным методом с использованием стандартных коммерческих наборов реактивов Amersham International plc (Англия). Интенсивность окраски продукта ферментативной реакции количественно оценивали на ридере PR2100 SANOFI DIAGNOSTIC PASTEUR (Франция). Контрольную группу составили 9 здоровых доноров в возрасте от 25 до 54 лет, из них 5 мужчин, 4 женщины.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью лицензионных пакетов MedStat.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 представлены результаты исследования цитокинов при поступлении в ОИТ.

При поступлении в ОИТ в обеих группах отмечалось статистически значимое ($p < 0,05$) повышение содержания провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 (интерлейкина со смешанной про- и противовоспалительной активностью) по сравнению с контрольными значениями. Этот факт свидетельствует о наличии универсальных, независимых от этиологии механизмов реализации системного воспалительного ответа. Уровни противовоспалительного цитокина ИЛ-4 достоверно не отличались от контрольных ($p > 0,05$). При межгрупповом сравнении по всем исследуемым цитокинам

статистически значимых различий не было выявлено. Исходя из этих данных, можно предположить нецелесообразность использования показателей концентрации цитокинов в качестве критерия дифференциальной диагностики между инфекционной и неинфекционной природой критических состояний.

При анализе изменений исследуемых цитокинов, в зависимости от состояния системной гемодинамики, обнаружено, что у пациентов с токсико-инфекционным и геморрагическим шоком имеется тенденция к более низкому содержанию всех изучаемых медиаторов СВО, по сравнению с пациентами со стабильной гемодинамикой. После статистической обработки результатов обследования в группах, разделенных по принципу стабильной и нестабильной гемодинамики, были выявлены достоверные различия по ряду показателей (табл. 2).

Полученные сведения противоречат литературным данным о чрезмерном увеличении продукции провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-1, ФНО- α и ИЛ-6 при токсико-инфекционном шоке [4].

Аналогичные данные были получены при сравнительном анализе цитокиновой продукции у выздоровевших и умерших пациентов, что обусловлено более высокой летальностью у пациентов с артериальной гипотонией. Выявленное в процессе исследования снижение продукции цитокинов обоих типов (и про-, и противовоспалительных) рассматривали как проявление выраженной иммунодепрессии, характерной для умерших при явлениях шока пациентов. Возможно также ограничение поступления цитокинов в системный кровоток в условиях обусловленной шоком обструкции микроциркуляторного русла.

Повторный контроль продукции изучаемых цитокинов проведен на 5-7 сут. от момента поступления в ОИТ. Результаты исследования представлены в табл. 3.

Полученные результаты демонстрируют отсутствие нормализации концентраций изучаемых медиаторов на 7-е сутки лечения. По данным литературы, существует определенная последовательность продукции цитокинов в ответ на воздействие повреждающего фактора. Так, для цитокинов, вырабатываемых преимущественно моноцитами/макрофагами и стромальными клетками (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6), характерен более быстрый ответ по сравнению с лимфокинами (ИЛ-4). После действия бактериального липополисахарида на моноциты человека секретируемый ИЛ-1 β появля-

ТАБЛИЦА 5
Динамика цитокинемии у больного П.
в процессе диализного лечения

Период исследования	TNF-α, пкг/мл	IL-1β, пкг/мл	IL-4, пкг/мл	IL-6, пкг/мл
до 1 гемодиализа	153,126	32,945	140,370	26,122
после 1 гемодиализа	441,581	1738,816	210,342	407,577
до 2 гемодиализа	148,047	234,270	191,821	142,392
после 2 гемодиализа	135,66	1332,679	278,105	378,607
до 3 гемодиализа	831,830	1530,982	177,355	306,237
после 3 гемодиализа	155,206	757,385	120,326	97,222
до 4 гемодиализа	116,913	72,581	141,534	271,878
после 4 гемодиализа	156,257	361,026	216,955	40,134
до 5 гемодиализа	162,711	22,414	92,905	315,485
после 5 гемодиализа	373,681	1972,448	346,339	204,542
в день выписки из ОИТ	140,270	196,413	188,241	89,845

ется в крови через 6 ч, выходит на плато через 14 ч и сохраняется на этом уровне в течение 48 ч. Динамика ФНО-α более быстрая, а ИЛ-6 — более медленная, чем у ИЛ-1β. Для лимфокина ИЛ-4 пик выработки — 72 ч [5]. Однако описанные закономерности динамики продукции цитокинов не всегда воспроизводимы в клинических условиях, когда выброс токсического агента (например, того же липополисахарида) многократно повторяется во времени и один цитокиновый ответ наслаивается на другой. Клиническим примером длительной устойчивой цитокинемии в наших наблюдениях могут быть больные с ОПН, находящиеся на диализном лечении. Высокий уровень как про-, так и противовоспалительных цитокинов сохраняется у пациентов этой группы, независимо от этиологии, на протяжении всего периода диализного лечения. Нормализации по всем 4 изучаемым цитокинам не наблюдали и к моменту выписки из ОИТ. Не удалось также определить тенденции в изменении цитокиновой продукции в ответ на собственно процедуру гемодиализа. Даже у одного и того же пациента в процессе исследования отмечали разнонаправленные реакции до и после проведения гемодиализа. Особенности изменений уровня некоторых цитокинов в плазме крови представлены в следующем клиническом наблюдении.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больной П., 32 года, находился на лечении в ОИТ ДОКТМО по поводу синдрома позиционного сдавления, тяжелой ОПН. В связи с анурией в течение 3 сут., прогрессирующей азотемией (мочевина 54,3 ммоль/л, креатинин

540 мкмоль/л) и гиперкалиемией (6,1 ммоль/л) начато диализное лечение. Всего проведено 5 сеансов артерио-венозного гемодиализа. Длительность анурии составила 11 сут. Выписан из ОИТ для дальнейшего лечения по месту жительства. Мочевина при выписке 8,2 ммоль/л, креатинин — 0,28 ммоль/л. Характер изменений изучаемых цитокинов в крови представлен в табл. 5.

Как видно из приведенных данных, высокий уровень цитокинемии (как про-, так и противовоспалительных медиаторов) сохранялся на всем протяжении лечения в ОИТ. При этом реакция на стандартно выполняемую операцию в виде поступления цитокинов в циркулирующую кровь была неоднозначной и непредсказуемой. Каких-либо клинических проявлений, соответствующих таким перепадам содержания медиаторов СВО, не наблюдали.

ВЫВОДЫ

1. Для пациентов, находящихся в критическом состоянии, независимо от его этиологии, характерно повышение провоспалительных цитокинов, что можно рассматривать как универсальный инструмент реализации типового патологического процесса — системного воспалительного ответа организма на экстремальное повреждение. По уровню цитокинов идентифицировать генез КС (инфекционный или неинфекционный) не представляется возможным.
2. Статистически значимые ($p < 0,05$) более низкие концентрации ФНО-α, ИЛ-4, ИЛ-6 в группах пациентов с нестабильной гемодинамикой и неблагоприятным исходом, по сравнению с таковыми значениями у больных со стабильной гемодинамикой и благоприятным исходом, обусловлены снижением тканевой перфузии и, вероятно, депрессией клеток-продуцентов цитокинов.
3. На стандартную процедуру артерио-венозного гемодиализа у одного и того же пациента на протяжении лечения могут возникать разнонаправленные и непрогнозируемые ответные реакции продукции цитокинов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Куценко Е.В. Системный воспалительный ответ в случаях гнойно-воспалительного процесса и неинфекционного воспаления. Сходство и различия / Е.В.Куценко // Біль, знеболювання, інтенсивна терапія. — 2001. — №2. — С. 46-54.
2. Ребенок Ж.О. Септичні захворювання — сепсис: криза нової концепції / Ж.О.Ребенок // Інфекційні хвороби. — 2004. — №3. — С. 65-69.

3. Хаитов Р.М. Иммунология / Р.М.Хаитов, Г.А.Игнатъева, И.Г.Сидорович. — М.: Медицина, 2000. — 432 с.
4. Шичкин В.П. Патогенетическое значение цитокинов и перспективы цитокиновой/антицитокиновой терапии / В.П.Шичкин // Иммунология. — 1998. — №2. — С. 9-13.
5. Offner P.J. Lung injury severity scoring in the era of lung protective mechanical ventilation: the $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$ ratio / P.J.Offner, E.E.More // J. Trauma. — 2003. — Vol. 55. — №2. — P. 285-289.
6. Sepsis and serum cytokine concentrations / P.Damas, J.-L.Canivet, D.Groote [et al.] // Critical Care Medicine. — 1997. — Vol. 25. — №3. — P. 405-412.

І.В.Кузнецова. Особливості змінювання концентрацій деяких про- та антизапальних цитокінів у пацієнтів у критичних станах інфекційного та неінфекційного генезу. Донецьк, Україна.

Ключові слова: критичні стани, цитокіни, системна запальна відповідь.

Проведено порівняльний аналіз змінювання плазмових концентрацій цитокінів ФНО- α , ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6 у 68 пацієнтів, що знаходились у критичних станах інфекційного та неінфекційного генезу. Встановлена статистично значуща ($p < 0,05$) більш висока концентрація ФНО- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6 у пацієнтів із стабільними показниками геодинаміки, ніж у пацієнтів із токсико-інфекційним чи ге-

моразичним шоком. У хворих на гостру ниркову недостатність виявлена відсутність закономірності щодо продукції цитокінів, що вивчались, у відповідь на проведення гемодіалізу. Таким чином, ідентифікувати характер етіологічного фактору за спектром та ступенем інтенсивності продукції цитокінів неможливо. Плазмові концентрації цитокінів залежать від стану тканинної перфузії.

I. V. Kuznetsova. The peculiarities of changes in the levels of some pro- and anti-inflammatory cytokines at critically patients infectious and non-infectious genesis. Donetsk, Ukraine.

Key words: critically patients, cytokines, systemic inflammatory response syndrome. The comparing study in plasma levels of cytokines TNF- α , IL-1 β , IL-8 at critically patients infectious and non-infectious genesis were provided. It was established the statistically valued higher ($p < 0,05$) plasma levels of TNF- α , IL-1 β , IL-8 at patients with stable hemodynamics versus patients with septic or hemorrhagic shock. At patients with acute renal failure there were revealed the absence of some typical changes of these plasma levels of cytokines after hemodialysis. Thus, it's impossible to identify the character of etiological factor in dependence on intensity of cytokines production. The levels of cytokines in plasma depend on condition of tissue perfusion.

Надійшла до редакції 15.02.2009 р.

© Український журнал клінічної та лабораторної медицини, 2009
УДК 615.214: 547.857.4

Экспериментальное исследование взаимодействия замещенных 3-метил-7-алкил-8-N, N-диалкиламиноксантинов с барбитуратами и аналептиками

И. В. Киреев

Национальный фармацевтический университет
Харьков, Украина

Проведено експериментальне дослідження взаємодій замещенных 3-метил-7-алкил-8-N,N-диалкиламиноксантинов с барбитуратами. Большинство исследуемых веществ потенцируют снотворное действие эта-

минал-натрия. Наибольшую антипсихотическую активность проявило соединение 15, которое в дозе 14,6 мг/кг увеличивает продолжительность этаминал-натриевого сна у крыс на 108,7%. Соединение 5-7- β -феноксиптил-